

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt: 88420114.6

⑤① Int. Cl.4: **A 61 L 29/00**
A 61 L 33/00, A 61 L 31/00

㉔ Date de dépôt: 07.04.88

③① Priorité: 16.04.87 FR 8705646

④③ Date de publication de la demande:
19.10.88 Bulletin 88/42

⑥④ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **RHONE-POULENC CHIMIE**
25, quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cédex (FR)

⑦② Inventeur: **Bartholomay, Eric**
68, Grande-Rue
F-78240 Chambourcy (FR)

Gay, Michel
11, rue Garibaldi
F-69006 Lyon (FR)

Jaubert, Jean-Pierre
Fontaine Saint-Martin H2
F-95350 Saint-Brice-Sous-Forêt (FR)

⑦④ Mandataire: **Seugnet, Jean Louis et al**
RHONE-POULENC INTERSERVICES Service Brevets
Chimie Centre de Recherches des Carrières B.P. 62
F-69192 Saint-Fons Cédex (FR)

⑤④ Articles à base de polychlorure de vinyle plastifié pour le contact avec les milieux biologiques.

⑤⑦ La présente invention concerne un article (cathéter, poche à sang, etc) formé d'une composition PVC et dont au moins une partie de la surface est destinée à être en contact avec les milieux biologiques, en particulier le sang et ses dérivés.

La composition PVC comporte pour 100 parties de résine PVC, de 10 à 90 parties de plastifiant organique et de 0,005 à 3 parties d'un diorganopolysiloxane présentant des groupes γ -hydroxyalkyle γ -carboxyalkyle ou leurs esters d'alkyle.

Description

ARTICLES A BASE DE POLYCHLORURE DE VINYLE PLASTIFIE POUR LE CONTACT AVEC LES MILIEUX BIOLOGIQUES

La présente invention concerne les divers articles (tubes de circulation extracorporelle, cathéters, poches à sang et à soluté) à base de polychlorure de vinyle (PVC) plastifié adapté au contact des milieux biologiques en particulier les liquides biologiques tels que le sang et ses dérivés (plaquettes sanguines, plasma), ainsi que les liquides nutritionnels (solutés, lipides, etc), administrés par voie intraveineuse.

Du fait de son faible coût et de sa facilité à être transformé en objets de formes diverses par les méthodes classiques de transformation des matières plastiques (extrusion, extrusion soufflage, extrusion moulage, calendrage, injection), le PVC plastifié est devenu un matériau de base important dans le domaine médical.

A l'heure actuelle c'est bien souvent en PVC plastifié que sont réalisés divers articles, souvent à usage unique, en particulier les poches à sang, les poches à soluté et les poches à administration parentérale, les cathéters et les tubes de circulation extracorporelle.

En dehors de l'application médicale spécifique, il est connu depuis longtemps d'ajouter un additif organopolysiloxane au PVC en vue de l'utiliser comme lubrifiant externe du PVC rigide ou du PVC plastifié ou comme débullant du plastisol (mélange pâteux de plastifiant et de PVC).

Comme littérature illustrant ce type d'additif pour PVC, on peut citer la demande de brevet japonais Kokai 55/73 742, publiée le 3 juin 1980, l'additif silicone étant une huile diméthylpolysiloxane, le brevet américain US-A-4 512 916, l'additif silicone étant une huile α , ω -bis(hydroxyalkyl)diorganopolysiloxane, la demande de brevet japonais Kokai 58/180 555, publiée le 22 octobre 1983, l'additif silicone étant une huile diorganopolysiloxane à fonctions organiques diverses (amino, époxy, carboxyle, alcool, etc), et le brevet américain US-A-4 231 909, l'additif silicone étant un fluide organopolysiloxane présentant au moins 10 % molaire de motifs 3-chloropropylsiloxyle.

Selon le brevet européen EP-A-43 965, l'additif silicone peut être non seulement un fluide mais un solide c'est-à-dire une résine silicone dont les motifs siloxanes se présentent sous une forme ramifiée ou en réseau.

Dans l'application médicale spécifique, on trouve essentiellement dans la littérature des additifs qui sont des copolymères séquencés ou à blocs d'organopolysiloxane et de polymères organiques variés tels que des polyuréthanes, des polyesters, des polylactones, des polyéthers et des polyurées.

Parmi les brevets illustrant ce type d'additifs on peut citer le brevet britannique GB-A-1 547 834, les brevets français FR-A-2 017 527, FR-A-2 491 938 et FR-A-2 497 217 et le brevet américain US-A-4 636 552.

Comme indiqué dans ces brevets des copolymères d'organopolysiloxanes sont connus en soi pour migrer en grande partie à la surface du PVC et pour conférer à cette surface une énergie de surface ou encore une tension superficielle critique qui permettrait d'éviter la coagulation du sang. Cependant, comme indiqué dans ces brevets, les organopolysiloxanes ont tendance à exsuder à l'extérieur du PVC et présentent chimiquement une très mauvaise compatibilité avec le sang. Cette très mauvaise compatibilité est illustrée par exemple dans le cas des fluides organopolysiloxane à fonctionnalité hydroxyalkyle ou carboxyalkyle, par le brevet belge BE-A- 891 629. Selon les brevets ci-dessus ce double inconvénient des organopolysiloxanes est limité par l'utilisation de copolymères à blocs ou séquencés qui permettrait d'aboutir à un compromis acceptable.

En outre il subsiste un problème capital non résolu par les compositions de PVC connues.

Ce problème concerne la migration des plastifiants du PVC dans les liquides biologiques, illustré par exemple par l'article de la revue TOXICOLOGY, 9 (1978), pages 319-329.

Un but de la présente invention est, précisément, de proposer un article à base d'une composition de PVC adaptée au contact des milieux biologiques, en particulier le sang et ses dérivés tels que le plasma et les plaquettes sanguines, et les liquides nutritionnels administrés par voie intraveineuse.

Un autre but de la présente invention est de proposer un article à base d'une composition de PVC plastifié comportant un additif silicone conférant un aspect de surface et une énergie de surface satisfaisant pour le contact avec les liquides biologiques sans pour autant être libéré (relargué) au contact de ces liquides.

Un autre but de la présente invention est de proposer un article à base d'une composition de PVC plastifié dont le plastifiant n'est pas libéré (relargué) au contact des liquides biologiques.

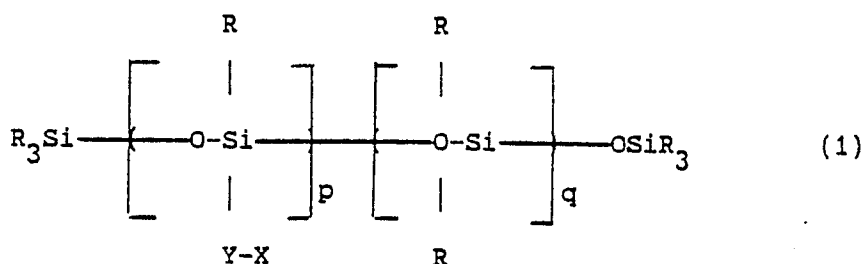
Un autre but de la présente invention est de proposer un article à base d'une composition de PVC plastifié dont l'additif silicone, en plus de son rôle d'agent conférant une hémocompatibilité satisfaisante, joue également le rôle de lubrifiant interne et externe du PVC, sans pour cela détériorer la soudabilité du PVC, la composition de PVC demeurant thermoscellable et en outre collable et imprimable.

Un autre but de la présente invention est de proposer des articles en matériau souple pouvant être transparents, présentant une excellente perméabilité à l'oxygène et possédant une tenue au froid pouvant aller jusqu'à -100 °C, propriété indispensable pour réaliser des poches à sang conservées généralement à -80 °C.

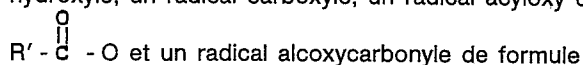
Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne en effet un article formé d'une composition de PVC et dont au moins une partie de la surface est destinée à être en contact avec un milieu biologique ou un liquide injectable, caractérisé en ce que la composition de PVC comporte :

- 100 parties de résine PVC,
- 10 à 90 (de préférence 20 à 85) parties d'au moins un plastifiant organique, et

- 0,005 à 3 parties, de préférence de 0,05 à 1,5 partie, d'au moins un diorganopolysiloxane de formule moyenne :



dans laquelle les groupes R, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux méthyle et phényle, 60 % molaire, de préférence 90 %, au moins des radicaux R étant des radicaux méthyle, le groupe Y est un chaînon alkylène divalent hydrocarboné linéaire ou ramifié comportant de 1 à 18 atomes de carbone inclus, de préférence de 1 à 4 atomes inclus, les groupes X, identiques ou différents, sont choisis parmi un radical hydroxyle, un radical carboxyle, un radical acyloxy de formule



$\text{R}' - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$, formules dans lesquelles R' est un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, p est un nombre entier compris entre 1 et 50, de préférence entre 2 et 25 et q est un nombre entier compris entre 2 et 400 inclus, de préférence entre 5 et 100 inclus.

Dans ce qui suit ou ce qui précède les pourcentages et parties sont en poids, sauf mentions contraires.

Il est très surprenant que l'additif diorganopolysiloxane de formule (1) confère une bonne hémocompatibilité à la résine PVC étant donné que ce même additif est connu par le brevet belge 891 629 comme promoteur de coagulation du sang.

Les additifs diorganopolysiloxane sont des produits connus et un certain nombre d'entre eux sont disponibles dans le commerce.

Ces produits sont notamment décrits avec parfois leurs procédés de préparation dans les brevets américains US-A-2 970 150, US-A-4 160 775 et US-A-4 636 552, le brevet belge BE-A-891 629, la demande de brevet japonais précitée Kokai 58/180 555, et la demande de brevet français 85/16 334 déposée le 30 octobre 1985, cités comme référence.

Les esters d'alcool de formule (1) dans laquelle X est un radical acyloxy sont des produits connus, pour la plupart, qui sont obtenus aisément par réaction des alcools de formule (1) où X = OH sur des acides de formule R'COOH.

De même les esters d'acides de formule (1) dans laquelle X est un radical alcoxycarbonyle sont des produits pour la plupart connus qui sont obtenus aisément par réaction des acides de formule (1) X = COOH sur des alcools de formule R'OH.

Les deux réactions d'estérification ci-dessus peuvent s'effectuer en masse ou de préférence en milieu solvant organique tel que le xylène et le toluène. Ces réactions sont accélérées par l'ajout d'un catalyseur acide par exemple un acide sulfonique tel que l'acide p-toluène sulfonique. L'eau formée peut être éliminée en portant le mélange réactionnel au reflux et en distillant azéotropiquement l'eau.

Les additifs silicone de formule (1) dans laquelle X = OH et R est un méthyle sont les additifs préférés.

Par résine PVC on entend selon l'invention essentiellement, les homopolymérisats. Toutefois la présence de copolymères du chlorure de vinyle n'est pas exclue dans la proportion d'au plus 50 parties de copolymérisat pour 100 parties d'homopolymérisats.

Par milieu biologique on entend selon l'invention les tissus, cellules et liquides biologiques tels que le lait, le sperme, le sang et ses dérivés, en particulier les plaquettes sanguines et le plasma ainsi que les liquides injectables tels que les sérums physiologiques contenant éventuellement des sucres et des médicaments et les liquides nutritionnels que l'on administre au patient par hémodialyse.

Par article adapté pour le contact avec les milieux biologiques on entend selon l'invention notamment les prothèses internes temporaires, les récipients et poches à conservation d'organes et de cellules telles que les plaquettes sanguines, les tubes de circulation extracorporelle, les cathéters, les poches à sang et à soluté, certains de ces articles étant à usage unique.

Les plastifiants utilisés sont les plastifiants usuels du PVC parmi lesquels on peut citer plus particulièrement le diisooctylphtalate (DOP), le diisooctyladipate (DOA), le diisooctylsébaçate (DOS), le diéthylhexylphtalate (DEHP) et le trioctyltrimélate (TOTM) et leurs divers mélanges possibles.

Les compositions de résine PVC peuvent comporter en outre divers additifs usuels tels que des stabilisants tels que des β-dicétones, des sels de calcium et de zinc comme le stéarate ou l'octoate de zinc et le stéarate de calcium, et des lubrifiants tels que l'huile de soja époxydée, les cires et l'huile de ricin hydroxylée.

Le mélange de résine PVC et de l'additif silicone peut être effectué de différentes façons. On peut par exemple effectuer le mélange de ces deux produits dans un solvant organique et ensuite éliminer le solvant. Selon une variante on peut mettre en solution dans un solvant organique la résine PVC d'une part et l'additif silicone d'autre part, mélanger les deux solutions puis éliminer le solvant. Le mélange obtenu est alors ajouté au plastifiant et aux additifs.

On peut également faire le mélange directement en utilisant des moyens mécaniques classiques, tels que malaxeur, pétrin, et mélangeurs rapides du type Hopenmeier® et Henschel®, etc ...

Dans ce cas, selon une variante préférée, on disperse au préalable l'additif silicone dans le plastifiant puis on mélange mécaniquement le plastifiant à la résine PVC, ainsi qu'éventuellement les autres additifs.

Les articles selon l'invention sont préparés par les procédés classiques d'extrusion, extrusion soufflage, extrusion moulage, d'injection moulage et de calendrage, suivi éventuellement de thermoscellage, collage et impression.

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples suivants, donnés à titre illustratif nullement limitatif.

- EXEMPLE 1 :

Préparation d'une huile diméthylpolysiloxane à motifs γ -hydroxypropyle dans la chaîne :

Dans un ballon tricol de 1 litre, on charge 500 g d'une huile hydrogénométhylpolysiloxane bloquée à chacune des deux extrémités de la chaîne par un motif triméthylsilyle. Cette huile porte en moyenne 9 motifs hydrogénométhylsiloxane et 7,3 motifs diméthylsiloxane par molécule dans la chaîne. La masse moléculaire en nombre est de 1 250.

On porte la charge à 120 °C et on introduit de l'alcool allylique et un catalyseur au platine qui est un complexe de platine et de tétravinyltétraméthylcyclotétrasiloxane préparé conformément à l'exemple 3 du brevet américain US-A-3 715 334, à la dose de 8 mg de platine par kg de polysiloxane. L'alcool allylique est ajouté suivant un excès molaire de 50 % de groupes OH par rapport aux groupes SiH de l'huile suivant le mode opératoire ci-après :

on charge une ampoule de coulée avec 80 % de l'alcool à introduire et renfermant la totalité du catalyseur, 20 % de ce mélange est coulé puis on ajoute le restant d'alcool, le mélange réactionnel étant maintenu au reflux. L'addition s'effectue en 4 heures. Les SiH résiduels sont dosés à la fin de l'addition de l'alcool et la réaction est poursuivie jusqu'à disparition totale des SiH dans la masse réactionnelle (durée 3 heures). L'excès d'alcool est éliminé en maintenant le chauffage pendant 30 minutes sous pression réduite (1,33 kPa).

L'huile ainsi obtenue est colorée et trouble, après traitement au noir de carbone et filtration sur terres de diatomée Clarcel® on obtient une huile incolore et limpide avec un rendement en hydroxyle pratiquement quantitatif, une masse moléculaire en nombre 1 750 et un pourcentage en poids d'hydroxyle de 8 %.

- EXEMPLE COMPARATIF 2 ET EXEMPLES 3 A 5 :

On prépare le mélange suivant :

- PVC EKAVYL® valeur de K 70 (IP = 122-132) : 100 parties
- diisooctyladipate (DOA) : 45 parties
- huile de soja époxydée : 5 parties
- stéarate de calcium : 0,25 partie
- stéarate de zinc : 0,25 partie
- huile γ -hydroxypropylée préparée à l'exemple 1 : X

On effectue le mélange des constituants ci-dessus en faisant varier le teneur X de l'huile γ -hydroxypropyle. Pour l'exemple comparatif 2, X = 0 ; exemple 3, X = 0,5 partie ; exemple 4, X = 1,1 partie ; exemple 5, X = 1,3 partie.

On fabrique à partir de ces différents mélanges des cathéters de diamètre intérieur 0,9 mm et de diamètre extérieur 2,0 mm. Le cathéter préparé suivant la composition de l'exemple comparatif 2 est le cathéter témoin.

- EXEMPLE 6 :

Analyse chimique des surfaces internes des cathéters.

La technique utilisée est l'ESCA ("Electron Spectroscopy For Chemical Analysis") dénommée également XPS ("X ray Photoelectron Spectroscopy").

Cette technique connue permet l'analyse élémentaire semi-quantitative de la surface interne des cathéters sur une profondeur inférieure à 100 10^{-10} m. Les cathéters sont ouverts et aplatis par compression pendant 24 heures pour que l'échantillon présente une surface interne plane.

En des points différents de la surface interne de chaque cathéter des exemples 2 à 5, on enregistre un spectre général en haute résolution entre 0 et 1 000 eV afin de détecter les éléments et la composition atomique.

Le spectromètre utilisé est le spectromètre SSL à microfaisceau de rayons X (spot de 300 μ m). Les mesures sont effectuées sous une pression réduite comprise entre environ 5.10^{-17} et 10^{-16} Pa.

Les résultats moyens obtenus sont rassemblés dans le tableau 1 ci-après, dans lequel pour le silicium et le chlore on indique le pourcentage atomique (% A) et l'énergie de liaison (E.L.) en eV.

TABLEAU 1

CATHETER	SILICIUM		CHLORE	
	E.L.	% A	E.L.	% A
Témoin ex. 2	-	-	200,1	7,6
ex. 3	101,9	14,4	-	< 1
ex. 4	102,2	19,3	-	traces
ex. 5	102,1	17,6	-	1,2

Du tableau 1 il apparaît que le cathéter témoin de l'exemple comparatif 2 est bien exempt de silicium. Les cathétres des exemples 3, 4 et 5 ne présentent pratiquement plus d'atome de chlore, ce qui prouve que l'additif silicone recouvre bien la surface interne du cathéter.

- EXEMPLE 7 :

Mise en évidence de l'hémocompatibilité.

L'hémocompatibilité est mise en évidence par le test de DUDLEY tel que décrit par DUDLEY B., Synthesis and Characterization of blood compatible surfaces, Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs, vol. 22, page 538 (1976).

Suivant ce test on plante le cathéter à tester et le cathéter témoin respectivement dans chacune des veines dorsales des pattes avant gauche et droite d'un chien maintenu sous anesthésie. On ligature la veine au niveau de l'implantation du cathéter. On effectue le test de DUDLEY pendant plusieurs minutes, les cathétres sont ensuite fermés avec une pince métallique puis ouverts à différents temps afin de tester leur perméabilité et doser la fibrinopeptide A (FPA) de l'échantillon de sang recueilli. Le débit sanguin est au début du test de l'ordre de 4 ml/mn. Le dosage de FPA est effectué par le kit de mesure immuno-enzymatique du FPA Asserachrom® FPA commercialisé par la Société STAGO.

Ce kit de mesure est spécifique du FPA humain mais des essais ont montré qu'il était utilisable pour la mesure du FPA du chien. Il est bien connu que la mesure du FPA est actuellement le paramètre le plus sensible et le plus précoce permettant de révéler l'activation de la coagulation.

Les essais ont été effectués sur les cathétres des exemples 3 et 4, comparés au cathéter témoins de l'exemple comparatif 2 et sur deux chiens différents.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2 ci-après dans lequel la teneur en FPA est indiquée en nanogramme par ml de sang, le débit Q du sang est indiqué en ml par minute et le temps d'écoulement T du sang est indiqué en minute.

TABLEAU 2

CATHETER	CHIEN n° 1				CHIEN n° 2			
	EXEMPLE 2		EXEMPLE 3		EXEMPLE 2		EXEMPLE 3	
T	F	Q	F	Q	F	Q	F	Q
0	180	4	194	4,4	200	2,9	148	4
3	32	4	14	4,1				
6	100	3,3	78	3,0	80	2,7	50	3,5
7	144	2,4						
8	-	0,96	144	2,7				
9					300	2,5		
10					336	2,1		
11					420	1,3		
12							195	3,5
15							400	3,3
16							430	2,5
17							500	1,9
18							780	0,8

Du tableau 2, il apparaît que l'additif silicone améliore sensiblement l'hémacompatibilité.

- EXEMPLE 8 :

Dans cet exemple on évalue l'extraction, par du plasma de boeuf, de l'additif silicone des cathéters des exemples 3, 4 et 5.

L'extraction est effectuée par immersion de 7,3 g de cathéter à 37 °C dans 50 ml de plasma de boeuf pendant 4 heures.

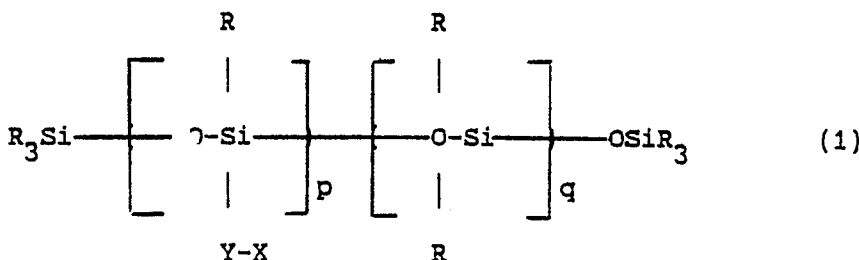
Le dosage montre que tous les cathéters des exemples 3, 4 et 5 présentent une quantité d'additif silicone extraite, inférieure à 0,1 % en poids de la quantité totale d'additif silicone introduite dans la composition PVC de départ.

Revendications

1. - Article formé d'une composition de PVC et dont au moins une partie de la surface est destinée à être en contact avec un milieu biologique ou un liquide injectable, caractérisé en ce que la composition de PVC comporte :

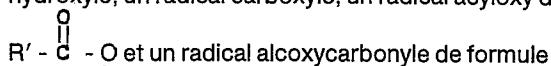
- 100 parties de résine PVC,

- 10 à 90 parties d'au moins un plastifiant organique, et
- 0,005 à 3 parties, de préférence de 0,05 à 1,5 partie, d'au moins un diorganopolysiloxane de formule moyenne :



dans laquelle les groupes R, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux méthyle et phényle, 60 % molaire, de préférence 90 %, au moins des radicaux R étant des radicaux méthyle, le groupe Y est un chaînon alkylène divalent hydrocarboné linéaire ou ramifié comportant de 1 à 18 atomes de carbone inclus, de préférence de 1 à 4 atomes inclus, les groupes X, identiques ou différents, sont choisis parmi un radical

hydroxyle, un radical carboxyle, un radical acyloxy de formule



$\text{R}' - \text{O} - \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \end{array}$, formules dans lesquelles R' est un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, p est un nombre entier compris entre 1 et 50, et q est un nombre entier compris entre 2 et 400 inclus.

2. - Article selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition PVC comporte :

- 100 parties de résine PVC,
- 20 à 85 parties au moins d'un plastifiant organique, et
- de 0,05 à 1,5 partie d'au moins un diorganopolysiloxane de formule (1) dans laquelle :

R est un méthyle,

Y est une chaîne alkylène ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

X est un hydroxyle,

p est compris entre 2 et 25 inclus,

q est compris entre 5 et 100 inclus.

3. - Article selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit article est choisi parmi un tube de circulation extracorporelle, un cathéter et une poche à sang ou à soluté.

4. - Procédé de préparation d'un article tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on disperse le diorganopolysiloxane de formule (1) dans le plastifiant organique, puis on ajoute et on mélange la résine PVC et éventuellement les autres additifs.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 88 42 0114

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 100, no. 22, 28 mai 1984, page 41, résumé no. 175896g, Columbus, Ohio, US; & JP-A-58 167 693 (TORAY SILICONE CO., LTD) 03-10-1983 * Résumé * ---	1-4	A 61 L 29/00 A 61 L 33/00 A 61 L 31/00
Y	FR-A-2 325 672 (TERUMO) * Page 1, lignes 10-11; page 2, lignes 3-26; revendications 1,5; page 13, lignes 1-10 * -----	1-4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 L 29/00 A 61 L 31/00 A 61 L 27/00 A 61 L 33/00 C 08 L 27/06
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 07-07-1988	Examineur PELTRE CHR.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	